

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Modigraf 0,2 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

Modigraf 1 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Modigraf 0,2 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 0,2 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 94,7 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Modigraf 1 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 473 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Λευκά κοκκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε ενήλικες και παιδιατρικούς λήπτες αλλομοσχεύματος νεφρού, ήπατος ή καρδιάς.

Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος ανθεκτικής στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία να γίνονται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς και στην διαχείριση μεταμοσχευθέντων ασθενών. Το Modigraf είναι ένα σκεύασμα tacrolimus σε μορφή κοκκίων, για χορήγηση δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Modigraf απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό.

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες αρχικές δόσεις που αναφέρονται παρακάτω έχουν σκοπό να λειτουργήσουν μόνο ως κατευθυντήρια γραμμή. Το Modigraf χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δόση μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί. Η δοσολογία του Modigraf πρέπει να βασίζεται κυρίως σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και της ανοχής του κάθε ασθενή εξατομικευμένα υποστηριζόμενες από παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα (βλέπε παρακάτω, στην ενότητα «Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου»). Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο τροποποίησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Συνιστάται προσεκτική και τακτική παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση έτσι ώστε να διασφαλίζεται η επαρκής έκθεση στο φάρμακο κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Καθώς η tacrolimus είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Modigraf να απαιτηθούν αρκετές ημέρες, προτού επιτευχθεί σταθεροποιημένη κατάσταση (βλέπε παρακάτω, στην ενότητα «Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου» και στην παράγραφο 5.2).

Δεν πρέπει να πραγματοποιείται μετάβαση από το Modigraf στα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης (Advagraf) καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί κλινικά σημαντική διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα των δύο σκευασμάτων. Γενικά, η ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση αλλαγή του άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκεύασματος tacrolimus είναι επισφαλής. Μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μοσχεύματος ή αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπο- ή υπερ-ανοσοκαταστολής, λόγω των κλινικά σημαντικών διαφορών στη συστηματική έκθεση tacrolimus. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε ένα σκεύασμα tacrolimus με το αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή τη θεραπευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό την στενή επιτήρηση ειδικού στις μεταμόσχευση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Ακολούθως της μετάβασης σε οποιαδήποτε εναλλακτικό σκεύασμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου και προσαρμογή της δόσης προκειμένου να διασφαλισθεί η διατήρηση της συστηματικής έκθεσης στην tacrolimus.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος νεφρού

Ενήλικες

Η θεραπεία με Modigraf πρέπει να αρχίζει με από του στόματος δόση 0,20 – 0,30 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη ως 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος ως αποτέλεσμα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια θεραπεία με δόση 0,05 – 0,10 mg/kg/ημέρα (με Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρέπει να χορηγείται μια αρχική από του στόματος δόση των 0,30 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς εμποδίζει τη χορήγηση από του στόματος, πρέπει να χορηγείται μία αρχική ενδοφλέβια δόση των 0,075 – 0,100 mg/kg/ημέρα (με Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μεταμοσχευτικής περιόδου σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Οι δόσεις της tacrolimus συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε διπλή θεραπεία με tacrolimus. Μεταμοσχευτική βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσει απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος ήπατος

Ενήλικες

Η θεραπεία με Modigraf πρέπει να αρχίζει με από του στόματος δόση 0,10 – 0,20 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη ως 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει περίπου 12 ώρες μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα ως αποτέλεσμα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, πρέπει να αρχίζει ενδοφλέβια θεραπεία με δόση 0,01 – 0,05 mg/kg/ημέρα (με Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός Πρέπει να χορηγείται μια αρχική από του στόματος δόση των 0,30 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς εμποδίζει την από του στόματος χορήγηση, πρέπει να χορηγείται μία αρχική ενδοφλέβια δόση των 0,05 mg/kg/ημέρα (με Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μεταμοσχευτικής περιόδου σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Οι δόσεις tacrolimus συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με tacrolimus. Μεταμοσχευτική βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσει απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος καρδιάς

Ενήλικες

Το Modigraf μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επαγωγή αντισώματος (επιτρέποντας την καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας με tacrolimus) ή εναλλακτικά σε κλινικά σταθερούς ασθενείς χωρίς επαγωγή αντισώματος.

Ύστερα από επαγωγή αντισώματος, πρέπει να αρχίσει η από του στόματος θεραπεία με Modigraf σε δόση των 0,075 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει εντός 5 ημερών μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης αμέσως μόλις η κλινική κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιηθεί. Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος ως αποτέλεσμα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0,01 έως 0,02 mg/kg/ημέρα (με Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Έχει δημοσιευθεί μία εναλλακτική στρατηγική όπου χορηγήθηκε από του στόματος tacrolimus εντός 12 ωρών μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η προσέγγιση προορίζονταν για ασθενείς χωρίς οργανική δυσλειτουργία (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία). Στην περίπτωση εκείνη, χρησιμοποιήθηκε μια αρχική από του στόματος δόση tacrolimus των 2 έως 4 mg ανά ημέρα, σε συνδυασμό με μυκοφαινόλη μοφετίλ και κορτικοστεροειδή ή σε συνδυασμό με σιρόλιμους και κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει χρησιμοποιηθεί tacrolimus με ή χωρίς επαγωγή αντισώματος σε παιδιατρική μεταμόσχευση καρδιάς. Σε ασθενείς χωρίς επαγωγή αντισώματος, εάν η θεραπεία με tacrolimus έχει αρχίσει ενδοφλεβίως, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,03 – 0,05 mg/kg/ημέρα (με Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) ως συνεχής 24ωρη έγχυση, στοχεύοντας στην επίτευξη συνολικών συγκεντρώσεων tacrolimus στο αίμα 15 – 25 νανογραμμάρια/ml. Οι ασθενείς πρέπει να μεταβαίνουν σε από του στόματος θεραπεία αμέσως μόλις αυτό είναι κλινικά εφικτό. Η πρώτη δόση της από του στόματος θεραπείας πρέπει να είναι 0,30 mg/kg/ημέρα ξεκινώντας 8 έως 12 ώρες μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας θεραπείας.

Ύστερα από επαγωγή αντισώματος, εάν η θεραπεία με Modigraf έχει αρχίσει από του στόματος, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,10 – 0,30 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μεταμοσχευτικής περιόδου σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Οι δόσεις tacrolimus συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμοσχευτική περίοδο. Μεταμοσχευτική βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσει απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση ασθενών σε θεραπεία μεταξύ των σκευασμάτων που περιέχουν tacrolimus, Modigraf και Prograf

Σε υγιή άτομα η συστηματική έκθεση στην tacrolimus (AUC) για το Modigraf ήταν περίπου 18% υψηλότερη έναντι αυτής για τα καψάκια Prograf όταν χορηγήθηκαν ως εφάπαξ δόσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας για τη χρήση των κοκκίων Modigraf ύστερα από προσωρινή μετάβαση από το Prograf ή το Advagraf σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.

Σταθεροποιημένοι λήπτες αλλομοσχεύματος που συντηρούνται με κοκκία Modigraf και απαιτούν μετάβαση σε αγωγή με καψάκια Prograf, πρέπει να μεταβαίνουν με βάση 1:1 mg:mg αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης. Εάν δεν είναι εφικτές ίσες δόσεις, η συνολική ημερήσια δόση Prograf πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα άνω, στην πλησιέστερη δυνατή συνολική ποσότητα, με την υψηλότερη δόση να χορηγείται το πρωί και τη χαμηλότερη δόση το βράδυ.

Ομοίως, για τη μετάβαση των ασθενών από αγωγή με καψάκια Prograf σε αγωγή με κοκκία Modigraf, η συνολική ημερήσια δόση Modigraf πρέπει κατά προτίμηση να είναι ίση με τη συνολική ημερήσια δόση Prograf. Εάν η μετάβαση βάσει ίσων ποσοτήτων δεν είναι εφικτή, η συνολική ημερήσια δόση Modigraf πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα κάτω, στην πλησιέστερη δυνατή συνολική ημερήσια δόση, με φακελλίσκους των 0,2 mg και 1 mg.

Η συνολική ημερήσια δόση κοκκίων Modigraf πρέπει να χορηγείται σε 2 ίσες δόσεις. Εάν δεν είναι εφικτές ίσες δόσεις, τότε η υψηλότερη δόση πρέπει να χορηγείται το πρωί και η χαμηλότερη δόση το βράδυ. Οι φακελλίσκοι Modigraf δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μερικώς.

Παράδειγμα: Συνολική ημερήσια δόση καψακίων Prograf χορηγούμενη ως 1 mg το πρωί και 0,5 mg το βράδυ. Ακολουθώς χορηγείστε μία συνολική ημερήσια δόση Modigraf 1,4 mg διηρημένη ως 0,8 mg το πρωί και 0,6 mg το βράδυ.

Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την μετάβαση και εντός 1 εβδομάδας μετά την μετάβαση. Πρέπει να γίνονται προσαρμογές της δόσης έτσι ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Μετάβαση από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε περίπτωση μετάβασης ασθενών από θεραπεία με βάση την κυκλοσπορίνη σε θεραπεία με βάση την tacrolimus (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Δεν ενδείκνυται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus. Η θεραπεία με tacrolimus πρέπει να αρχίζει αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενή. Η χορήγηση πρέπει να καθυστερεί όταν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι υψηλά. Στην πράξη, έχει γίνει έναρξη θεραπείας με tacrolimus 12-24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται και μετά τη μετάβαση, επειδή η κάθαρση της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεασθεί.

Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος

Για τη διαχείριση επεισοδίων απόρριψης έχουν χρησιμοποιηθεί αυξημένες δόσεις tacrolimus, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και εισαγωγή σύντομων κύκλων θεραπείας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα. Εάν παρατηρηθούν σημεία τοξικότητας όπως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.8), η δόση του Modigraf ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος – ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς

Για μετάβαση από άλλα ανοσοκατασταλτικά σε Modigraf δύο φορές ημερησίως, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με την αρχική από του στόματος δόση που συνιστάται για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση καρδιάς – ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς που μεταβήκαν σε Modigraf, θα πρέπει να χορηγείται αρχική από του στόματος δόση 0,15 mg/kg/ημέρα, σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που μεταβήκαν σε tacrolimus, πρέπει να χορηγείται μια αρχική από του στόματος δόση 0,20 – 0,30 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση άλλων αλλομοσχευμάτων

Οι δοσολογικές συστάσεις για μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου βασίζονται σε περιορισμένα δεδομένα προοπτικών κλινικών δοκιμών με το σκεύασμα Prograf. Το Prograf έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, με αρχική από του στόματος δόση 0,10 – 0,15 mg/kg/ημέρα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος με αρχική από του στόματος

δόση 0,2 mg/kg/ημέρα και με μεταμόσχευση εντέρου με αρχική από του στόματος δόση 0,3 mg/kg/ημέρα.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου

Η δοσολογία πρέπει κυρίως να βασίζεται σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και της ανοχής του κάθε ασθενή εξατομικευμένα, υποστηριζόμενες από παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης tacrolimus στο ολικό αίμα.

Για την υποβοήθηση της βελτιστοποίησης της δόσης, υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα. Η σύγκριση των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών που παρατηρούνται στην κλινική πράξη πρέπει να γίνεται με προσοχή και γνώση των εφαρμοζόμενων μεθόδων προσδιορισμού. Στην σύγχρονη κλινική πράξη, η παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο ολικό αίμα γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους.

Η σχέση μεταξύ των κατώτερων επιπέδων tacrolimus (C_{12}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-12}) είναι παρόμοια μεταξύ των 2 σκευασμάτων κοκκίων Modigraf και καψακίων Prograf.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την μεταμοσχευτική περίοδο. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα πρέπει να προσδιορίζονται περίπου 12 ώρες μετά τη χορήγηση κοκκίων Modigraf, ακριβώς πριν την επόμενη δόση. Συχνή παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων στο αίμα συνιστάται κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της πρώτης μεταμοσχευτικής περιόδου από περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά όταν παρατηρηθούν κλινικά σημεία τοξικότητας ή οξείας απόρριψης, μετά την μετάβαση από κοκκία Modigraf σε καψάκια Prograf, την προσαρμογή της δόσης, αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος, ή συγχρόνηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις tacrolimus στο ολικό αίμα (βλέπε παράγραφο 4.5). Η συχνότητα παρακολούθησης των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Καθώς η tacrolimus είναι μια ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Modigraf να απαιτηθούν αρκετές ημέρες προτού επιτευχθεί η στοχευόμενη σταθεροποιημένη κατάσταση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς εάν τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα διατηρηθούν κάτω από 20 νανογραμμάρια/ml. Είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενή όταν ερμηνεύονται τα επίπεδα στο ολικό αίμα. Στην κλινική πράξη, τα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα έχουν κυμανθεί γενικά από 5 - 20 νανογραμμάρια/ml στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και 10-20 νανογραμμάρια /ml στους λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος κατά το πρώτο μεταμοσχευτικό στάδιο. Κατά τη διάρκεια της ακόλουθης θεραπείας συντήρησης, οι συγκεντρώσεις στο αίμα έχουν βρεθεί γενικά σε επίπεδα από 5 - 15 νανογραμμάρια /ml σε λήπτες ηπατικού, νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Ενδέχεται να είναι αναγκαία μείωση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία προκειμένου να διατηρηθούν τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα εντός των συνιστώμενων ορίων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αφού η φαρμακοκινητική της tacrolimus δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της tacrolimus, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων διαδοχικών μετρήσεων των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης του ορού, υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης και παρακολούθησης της παραγωγής των ούρων).

Φυλή

Σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, οι μαύροι ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις tacrolimus προκειμένου να επιτύχουν παρόμοια κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης.

Φύλο

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι άντρες και οι γυναίκες ασθενείς χρειάζονται διαφορετικές δόσεις προκειμένου να επιτύχουν παρόμοια κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός Γενικά, οι παιδιατρικοί ασθενείς απαιτούν δόσεις 1½ – 2 φορές υψηλότερες από τις δόσεις των ενηλίκων ώστε να επιτευχθούν παρόμοια επίπεδα συγκέντρωσης στο αίμα.

Τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με tacrolimus, γενικά, ξεκινά με χορήγηση από του στόματος. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση της tacrolimus μπορεί να αρχίσει με χορήγηση κοκκίων Modigraf διαλυμένων σε νερό, μέσω του ρινοαστρικού σωλήνα.

Συνιστάται όπως η από του στόματος ημερήσια δόση του Modigraf να χορηγείται σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Τα κοκκία Modigraf πρέπει να λαμβάνονται γενικά με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 έως 3 ώρες μετά από ένα γεύμα, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η απαιτούμενη δόση υπολογίζεται από το βάρος του ασθενούς, χρησιμοποιώντας τον ελάχιστο δυνατό αριθμό φακελλίσκων. Χρησιμοποιείτε 2 ml νερού (σε θερμοκρασία δωματίου) ανά 1 mg tacrolimus ώστε να ετοιμάσετε ένα εναιώρημα (έως ένα μέγιστο των 50 ml, ανάλογα με το βάρος σώματος) σε ένα φλιτζάνι. Υλικά που περιέχουν πολυβινυλοχλωρίδιο PVC δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται (βλέπε παράγραφο 6.2). Τα κοκκία προστίθενται στο νερό και ανακατεύονται. Δε συνιστάται η χρήση υγρών ή σκευών για το άδειασμα των φακελλίσκων. Το εναιώρημα μπορεί να αναρροφηθεί με σύριγγα ή να καταποθεί απευθείας από τον ασθενή. Η γεύση του είναι γλυκιά λόγω της λακτόζης. Ακολούθως, το φλιτζάνι ξεπλένεται μία φορά με την ίδια ποσότητα νερού και το έκπλυμα καταναλώνεται από τον ασθενή. Το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία.

Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να λάβουν από του στόματος φαρμακευτική αγωγή κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να ξεκινήσει με ενδοφλέβια χορήγηση (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Prograf 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση), σε δόση περίπου ίση με το 1/5^ο της συνιστώμενης για την αντίστοιχη ένδειξη από του στόματος δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην tacrolimus ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Υπερευαισθησία σε άλλες μακρολίδες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας σχετικά με τη χρήση των κοκκίων Modigraf ύστερα από προσωρινή μετάβαση από Prograf ή Advagraf σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.

Δεν πρέπει να πραγματοποιείται μετάβαση από το Modigraf στο Advagraf καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί κλινικά σημαντική διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα των δύο σκευασμάτων. Έχουν παρατηρηθεί λάθη στη χορήγηση του φαρμάκου, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς επιτήρηση αντικατάσταση του άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματος tacrolimus. Αυτό έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της

απόρριψης του μοσχεύματος, ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να είναι επακόλουθο είτε της υπερβολικά χαμηλής είτε της υπερβολικά υψηλής έκθεσης στην tacrolimus. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ένα μόνο σκεύασμα tacrolimus με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στις μεταμοσχεύσεις (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Στην αρχική μεταμοσχευτική περίοδο, οι ακόλουθες παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση: αρτηριακή πίεση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), νευρολογική και οφθαλμολογική κατάσταση, επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα το κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πηκτικότητας και προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλλαγές, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογών του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Ουσίες με δυνατότητα αλληλεπίδρασης

Οι αναστολείς ή οι επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να συγχωρηθούν με την tacrolimus μόνο αφού ζητηθεί συμβουλή από ιατρό ειδικό στις μεταμοσχεύσεις, λόγω του ενδεχομένου οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης ή της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας, της νευροτοξικότητας και της παράτασης του διαστήματος QT. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 (όπως η ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη, η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη ή η ισοαμυκίνη) με την tacrolimus. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα συγκέντρωσης tacrolimus στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχωρήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για την προσαρμογή της δόσης tacrolimus εφόσον απαιτείται ώστε να διατηρηθεί παρόμοια συστηματική έκθεση στην tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ, συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QT, και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κατάσταση κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Μπορεί να απαιτηθεί μια άμεση μείωση της δόσης κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus, οδηγώντας έτσι σε υποθεραπευτικά επίπεδα tacrolimus στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη) με την tacrolimus. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα της tacrolimus θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχωρήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για να προσαρμοστεί η δόση της tacrolimus, εφόσον απαιτείται, για να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus. Η λειτουργία του μοσχεύματος θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.5).

P-γλυκοπρωτεΐνη

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση tacrolimus με φάρμακα που αναστέλλουν την P-γλυκοπρωτεΐνη, καθώς ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα της tacrolimus. Τα επίπεδα της tacrolimus στο ολικό αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus, οδηγώντας έτσι σε υπερθεραπευτικά επίπεδα της tacrolimus στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

Σκευάσματα φυτικής προέλευσης

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ή άλλα σκευάσματα φυτικής προέλευσης πρέπει να αποφεύγονται όταν λαμβάνεται το Modigraf, λόγω του κινδύνου αλληλεπιδράσεων που οδηγούν είτε σε μείωση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και σε μειωμένο κλινικό αποτέλεσμα της tacrolimus, ή σε αύξηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και του κινδύνου τοξικότητας της tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus πρέπει να αποφεύγεται και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η υψηλή πρόσληψη καλίου και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ορισμένοι συνδυασμοί της tacrolimus με φάρμακα γνωστής νευροτοξικής δράσης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτών των δράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολισμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται.

Νεφροτοξικότητα

Η tacrolimus μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Οξεία νεφρική δυσλειτουργία χωρίς ενεργή παρέμβαση μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας τους θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δοσολογία της tacrolimus. Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας μπορεί να αυξηθεί, όταν η tacrolimus χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που σχετίζονται με νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα και η νεφρική λειτουργία, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε περίπτωση εμφάνισης νεφροτοξικότητας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με tacrolimus. Δεδομένου ότι η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα ιατρικά σημαντικό σύμπτωμα που μπορεί να οδηγήσει σε μια απειλητική για τη ζωή ή σοβαρή κατάσταση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας αμέσως μετά την εμφάνιση ύποπτων συμπτωμάτων ή σημείων.

Επειδή τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

Καρδιακές διαταραχές

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος, αναφερόμενες ως καρδιομυοπάθειες. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν με κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πολύ υψηλότερες από τα συνιστώμενα ανώτατα όρια. Άλλοι παράγοντες που παρατηρήθηκε ότι αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των κλινικών καταστάσεων περιλαμβάνουν προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, χρήση

κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, λοιμώξεις, υπερφόρτωση με υγρά και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα μικρά παιδιά και εκείνοι που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκαταστολή, πρέπει να παρακολουθούνται με ηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά στους 3 μήνες και μετά στους 9-12 μήνες). Αν εμφανισθούν ανωμαλίες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Modigraf ή αλλαγής της θεραπείας σε κάποιον άλλον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η tacrolimus μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT και μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*torsades de pointes*). Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες και διαταραχές των ηλεκτρολυτών. Πρέπει να δίδεται επίσης προσοχή σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί ή υπάρχει υποψία ότι έχουν Συγγενές Σύνδρομο Μακρού QT ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενες αγωγές που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, προκαλούν διαταραχές των ηλεκτρολυτών ή είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στην tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και κακοήθειες

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς σε θεραπεία με tacrolimus ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές συσχετιζόμενες με τον ιό Epstein Barr Virus (EBV) (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο συνδυασμός συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όπως αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα (π.χ. βασιλιξιμάμπη, δακλιζουμάμπη), αυξάνει τον κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών συσχετιζόμενων με τον EBV. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς αρνητικοί στο αντιγόνο του καμψιδίου του ιού EBV (VCA) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Επομένως, σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ο ορολογικός έλεγχος EBV-VCA, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Modigraf. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση μέσω EBV-PCR. Οι θετικοί έλεγχοι EBV-PCR ενδέχεται να παραμείνουν για μήνες και δεν αποτελούν καθαυτό ένδειξη λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής ή λεμφώματος.

Όπως και με άλλες ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ουσίες, ο κίνδυνος δευτεροπαθούς καρκίνου είναι άγνωστος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όπως και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, λόγω του δυνητικού κινδύνου κακοήθων δερματικών αλλοιώσεων, η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να περιορίζεται με χρήση προστατευτικών ρούχων και αντιηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Modigraf, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων και ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών και πρωτοζωικών) όπως η CMV λοίμωξη, η νεφροπάθεια που συσχετίζεται με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που συσχετίζεται με τον ιό JC. Οι ασθενείς διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από ιογενή ηπατίτιδα (για παράδειγμα, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B και C και εκ νέου λοίμωξη, καθώς και από ηπατίτιδα E, η οποία μπορεί να καταστεί χρόνια). Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης μοσχεύματος, τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και επιδεινούμενη ηπατική ή νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι σύμφωνες με την κατάλληλη κλινική καθοδήγηση.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus ανέπτυξαν σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES). Εάν ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus παρουσιάσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν PRES όπως κεφαλαλγία, αλλαγές στη διανοητική κατάσταση, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της όρασης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ακτινολογική εξέταση (π.χ. MRI). Εφόσον διαγνωσθεί το PRES, συνιστάται επαρκής έλεγχος της

αρτηριακής πίεσης και των επιληπτικών κρίσεων και άμεση διακοπή της συστημικής tacrolimus. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν πλήρως μετά από τη λήψη κατάλληλων μέτρων.

Οφθαλμικές Διαταραχές

Έχουν αναφερθεί οφθαλμικές διαταραχές, που ορισμένες φορές εξελίχθηκαν σε απώλεια όρασης, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus. Ορισμένα περιστατικά αναφέρθηκαν σε απόφαση σχετικά με τη μετάβαση σε εναλλακτική ανοσοκαταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναφέρουν μεταβολές στην οπτική οξύτητα, μεταβολές στην οπτική αντίληψη χρωμάτων, θαμπή όραση ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία και σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται άμεση αξιολόγηση με παραπομπή σε οφθαλμίατρο, κατά περίπτωση.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA) [συμπεριλαμβανομένων του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP)]

Η διάγνωση της TMA, συμπεριλαμβανομένων της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS), που μερικές φορές οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια ή θανατηφόρο έκβαση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, κυμαινόμενη νευρολογική εκδήλωση, νεφρική δυσλειτουργία και πυρετό. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται άμεση θεραπεία και η διακοπή της tacrolimus θα πρέπει να εξετάζεται κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Η ταυτόχρονη χορήγηση tacrolimus με έναν θηλαστικό στόχο του αναστολέα ραπαμυκίνης (mTOR) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας).

Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (PRCA). Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν παράγοντες κινδύνου για την PRCA όπως λοίμωξη από παρβοϊό B19, υποκείμενη νόσο ή συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που σχετίζονται με την PRCA.

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε μη-Καυκάσιους ασθενείς και ασθενείς σε αυξημένο ανοσολογικό κίνδυνο (π.χ. επανα-μεταμόσχευση, ένδειξη αντισωμάτων αντιδραστικής ομάδας PRA).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πιθανόν να απαιτείται μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Καθώς τα κοκκία Modigraf περιέχουν λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης, ή δυσσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Η συστηματικά διαθέσιμη tacrolimus, μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις μεταβολισμού στο γαστρεντερικό σύστημα μέσω του CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φαρμάκων φυτικής προέλευσης που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της tacrolimus και συνακόλουθα να αυξήσει ή να μειώσει τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα.

Παρομοίως, η διακοπή αυτών των προϊόντων ή των φαρμάκων φυτικής προέλευσης μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus και συνεπώς τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν υποδείξει ότι η αύξηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 είναι αποτέλεσμα, κυρίως, της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος tacrolimus, λόγω της αναστολής του μεταβολισμού στο γαστρεντερικό σύστημα. Η επίδραση στην ηπατική κάθαρση είναι λιγότερο έκδηλη.

Συνιστάται έντονα στενή παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα, υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού στις μεταμοσχεύσεις, καθώς και η παρακολούθηση της λειτουργίας του μοςχεύματος, της παράτασης του διαστήματος QT (με ΗΚΓ), της νεφρικής λειτουργίας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νευροτοξικότητας, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή ή διακοπή της δόσης της tacrolimus, εφόσον απαιτείται, προκειμένου να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Παρομοίως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη χρήση tacrolimus ταυτόχρονα με πολλαπλές ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4, καθώς οι επιδράσεις από την έκθεση στην tacrolimus μπορεί να ενισχυθούν ή να εξουδετερωθούν.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην tacrolimus παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Τα παραδείγματα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν προορίζονται να είναι πλήρη ή ολοκληρωμένα και συνεπώς θα πρέπει να συμβουλευέστε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με την tacrolimus για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους πιθανούς κινδύνους και τις συγκεκριμένες ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε σχέση με τη συγχορήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην tacrolimus

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4].	Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ ή τον χυμό γκρέιπφρουτ
Κυκλοσπορίνη	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιαστούν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις.	Η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης και tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγεται [βλ. παράγραφο 4.4].

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
<p>Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις: αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, σουλφαμεθοξαζόλη + τριμεθοπρίμη, ΜΣΑΦ, γκανσικλοβίρη, ακυκλοβίρη, αμφοτερικίνη Β, ιβουπροφαίνη, σιδοφοβίρη, φוסκαρνέτη</p>	<p>Μπορεί να ενισχύσουν τις νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις της tacrolimus.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρακολουθείτε τη νεφρική λειτουργία και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται.</p>
<p>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. τελιθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη), αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη), αναστολείς της HCV πρωτεάσης (π.χ. τελαπρεβίρη, βοσεπρεβίρη και ο συνδυασμός ομπιτασβίρης και παραιτιπρεβίρης με ριτοναβίρη, όταν χρησιμοποιείται με και χωρίς ντασαμπουβίρη), νεφαζοδόνη, τον φαρμακοκινητικό ενισχυτή κομπισιστάτη και τους αναστολείς κινάσης ιδεαλισίμπη, σεριτινίμπη. Ισχυρές αλληλεπιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη</p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νεφροτοξικότητας, νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT), που απαιτεί στενή επιτήρηση [βλ. παράγραφο 4.4]</p> <p>Μπορεί να παρατηρηθούν ταχείες και έντονες αυξήσεις στα επίπεδα της tacrolimus, ακόμη και εντός 1-3 ημερών μετά τη συγχορήγηση, παρά την άμεση μείωση της δόσης της tacrolimus. Η συνολική έκθεση στην tacrolimus μπορεί να αυξηθεί > 5 φορές. Όταν συγχορηγούνται συνδυασμοί ριτοναβίρης, η έκθεση στην tacrolimus μπορεί να αυξηθεί > 50 φορές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μείωση της δόσης της tacrolimus, ενώ ενδεχομένως να χρειαστεί επίσης προσωρινή διακοπή της χορήγησης της tacrolimus. Η επίδραση στις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα μπορεί να παραμείνει για αρκετές ημέρες μετά την ολοκλήρωση της συγχορήγησης.</p>	<p>Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο να παραλείψετε τη δόση της tacrolimus την ημέρα έναρξης του ισχυρού αναστολέα CYP3A4. Ξεκινήστε και πάλι την tacrolimus την επόμενη ημέρα σε μειωμένη δόση με βάση τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα. Οι αλλαγές στη δόση ή/και στη συχνότητα χορήγησης των δόσεων της tacrolimus θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται όπως απαιτείται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον αναστολέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση, η επιλογή της κατάλληλης δόσης και συχνότητας χορήγησης της tacrolimus θα πρέπει να καθορίζονται από τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
<p>Μέτριοι ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. φλουκοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, μικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη), αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη), αμωδαρόνη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη, τα αντικά κατά του HCV ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη, το αντιακό λετερμοβίρη για τον κυτταρομεγαλοϊό CMV, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης νιλοτινίβη, κριζοτινίβη, ιματινίβη και (κινέζικα) φάρμακα φυτικής προέλευσης που περιέχουν εκχυλίσματα του <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4]. Μπορεί να προκληθεί ταχεία αύξηση του επιπέδου της tacrolimus.</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα, ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών από τη συγχορήγηση. Μειώστε τη δόση της tacrolimus εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>
<p><i>In vitro</i>, οι παρακάτω ουσίες έχουν καταδειχθεί ότι είναι δυνητικοί αναστολείς του μεταβολισμού της tacrolimus: βρωμοκρυπτίνη, κορτιζόνη, δαυόνη, εργοταμίνη, γεστοδένη, λιδοκαΐνη, μεφαιντοΐνη, μιδαζολάμη, νιλβαδιπίνη, νοραιθιστερόνη, κινιδίνη, ταμοξιφαίνη.</p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4].</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
<p>Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4: ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη ή St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4]. Η μέγιστη επίδραση στις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα μπορεί να επιτευχθεί 1-2 εβδομάδες μετά τη συγχορήγηση. Η επίδραση μπορεί να παραμείνει 1-2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.</p>	<p>Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μια αύξηση στη δόση της tacrolimus. Οι αλλαγές στη δόση της tacrolimus θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον επαγωγέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση της χρήσης του επαγωγέα του CYP3A4, η δόση της tacrolimus μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σταδιακά. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.</p>
<p>Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4: μεταμιζόλη, φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, ριφαμπουτίνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4: φλουκλοξακιλλίνη</p>	<p>Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.</p>
<p>Κασποφουνγκίνη</p>	<p>Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης δεν έχει επιβεβαιωθεί.</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.</p>
<p>Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gp)</p>	<p>Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα tacrolimus στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση tacrolimus και κανναβιδιόλης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της εντερικής P-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένη</p>	<p>Η tacrolimus και η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή, υπό στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρακολούθηση των ελάχιστων συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμογή της δόσης της</p>

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
	βιοδιαθεσιμότητα της tacrolimus.	tacrolimus, εφόσον απαιτείται [βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4].
Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, π.χ.: ΜΣΑΦ, από του στόματος αντιπηκτικά ή από του στόματος αντιδιαβητικά	Η tacrolimus δεσμεύεται εκτενώς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2].
Προκινητικοί παράγοντες: μετοκλοπραμίδη, σιμετιδίνη και υδροξείδιο μαγνησίου-αλουμινίου	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT).	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, για παράταση του διαστήματος QT μέσω ΗΚΓ και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Δόσεις συντήρησης των κορτικοστεροειδών	Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.
Υψηλή δόση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης	Μπορεί να έχει επίδραση στα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα (αύξηση ή μείωση) κατά τη χορήγηση για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται.
Θεραπεία με αντικά άμεσης δράσης (DAA)	Μπορεί να έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική της tacrolimus με αλλαγές στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, σε σχέση με την κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας. Μπορεί να προκληθεί μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα. Ωστόσο, το ενδεχόμενο αναστολής του CYP3A4 ορισμένων DAA μπορεί να αντισταθμίσει αυτήν την επίδραση ή να οδηγήσει σε	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται για να διασφαλίσετε τη συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
	αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα.	

Η ταυτόχρονη χορήγηση tacrolimus με έναν θηλαστικό στόχο του αναστολέα ραπαμυκίνης (mTOR) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθώς η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να συσχετίζεται με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να αυξήσει την προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, θα πρέπει να αποφεύγονται η υψηλή πρόσληψη καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετένη ή σπειρονολακτόνη) (βλ. παράγραφο 4.4). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η tacrolimus συγχορηγείται με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως η τριμεθοπρίμη και η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη), καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι δρα ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Επίδραση της tacrolimus στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η tacrolimus είναι γνωστός αναστολέας του CYP3A4. Γι' αυτό, η ταυτόχρονη χρήση tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο χρόνος ημιζωής της κυκλοσπορίνης παρατείνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με tacrolimus. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιαστούν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις. Γι' αυτούς τους λόγους, δε συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η tacrolimus έχει δείχθει ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαινοϋίνης στο αίμα.

Επειδή η tacrolimus ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών οδηγώντας σε αυξημένη έκθεση στις ορμόνες, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζονται αντισυλληπτικά μέτρα.

Υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της tacrolimus και των στατινών.

Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστη από τη συγχορήγηση tacrolimus.

Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η tacrolimus μπορεί δυνητικά να μειώσει την κάθαρση και να αυξήσει το χρόνο ημιζωής της πεντοβαρβιτάλης και της φαιναζόνης.

Μυκοφαινολικό οξύ. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη μετάβαση της θεραπείας συνδυασμού από την κυκλοσπορίνη, η οποία παρεμβαίνει στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του μυκοφαινολικού οξέος, στην tacrolimus, η οποία στερείται αυτήν την επίδραση, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές στην έκθεση στο μυκοφαινολικό οξύ. Τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του μυκοφαινολικού οξέος έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν το επίπεδο στο πλάσμα και την αποτελεσματικότητα του μυκοφαινολικού οξέος. Η παρακολούθηση της θεραπείας με το μυκοφαινολικό οξύ μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη μετάβαση από την κυκλοσπορίνη στην tacrolimus ή το αντίστροφο.

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένα στον άνθρωπο δείχνουν ότι η tacrolimus διαπερνά τον πλακούντα. Περιορισμένα δεδομένα από λήπτες μεταμοσχευμένων οργάνων δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά

τη διάρκεια της κύησης καθώς και στο κύημα υπό θεραπεία με tacrolimus σε σύγκριση με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυθόρμητων αποβολών. Έως σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Το ενδεχόμενο θεραπείας με tacrolimus μπορεί να εξεταστεί σε έγκυες γυναίκες όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της tacrolimus (ιδιαίτερα επιδράσεις στους νεφρούς). Υπάρχει κίνδυνος πρόωρου τοκετού (< 37^η εβδομάδα) (επίπτωση σε 66 από 123 γεννήσεις, δηλαδή 53.7%· εντούτοις, τα δεδομένα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των νεογέννητων είχαν φυσιολογικό βάρος γεννήσεως για την ηλικία κύησης τους) καθώς επίσης και υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο (επίπτωση σε 8 από 111 νεογνά, δηλαδή 7,2%), η οποία, ωστόσο, αποκαθίσταται αυτόματα. Σε αρουραίους και κουνέλια, η tacrolimus προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που επέδειξαν μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η tacrolimus επηρέασε τη γονιμότητα στους άρρενες αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεδομένα στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι η tacrolimus απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλεισθούν επιβλαβείς δράσεις στο νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν tacrolimus.

Γονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους αρνητική επίδραση της tacrolimus στην γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένης ποσότητας και κινητικότητας σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η tacrolimus μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί, εάν η tacrolimus χορηγηθεί σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της tacrolimus (Modigraf) στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συσχετίζονται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, είναι συχνά δύσκολο να τεκμηριωθεί λόγω της υποκείμενης νόσου και της σύγχρονης χρήσης πολλών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (που παρουσιάζονται σε > 10% των ασθενών) είναι τρόμος, νεφρική δυσλειτουργία, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία, λοιμώξεις, υπέρταση και αϋπνία.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000,) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όπως είναι ευρέως γνωστό για άλλους ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, οι ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών και πρωτοζωικών). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να εμφανισθούν τόσο γενικευμένες όσο και τοπικές λοιμώξεις.

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Modigraf έχουν αναφερθεί περιπτώσεις CMV λοίμωξης, νεφροπάθειας συσχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) συσχετιζόμενης με τον ιό JC.

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)
Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών. Σε συσχέτιση με την αγωγή με tacrolimus έχουν αναφερθεί τόσο καλοήθη όσο και κακοήθη νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών συσχετιζόμενων με τον EBV καθώς και κακοηθειών του δέρματος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, μη φυσιολογικές αναλύσεις των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρωση
όχι συχνές: διαταραχές της πήξης, πανκυτοπενία, ουδετεροπενία, μη φυσιολογικές αναλύσεις για την πήξη και ροή του αίματος, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
σπάνιες: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία
μη γνωστές: αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία, ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

σπάνιες: υπερτρίχωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές: σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, υπερκαλιαιμία
συχνές: μεταβολική οξέωση, άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, υπονατρίαζαία, υπερφόρτωση με υγρά, υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαμία, μειωμένη όρεξη, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαία, υποφωσφαταιμία,
όχι συχνές: αφυδάτωση, υπογλυκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, υπερφωσφαταιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές: αϋπνία
συχνές: σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, συμπτώματα άγχους, ψευδαίσθηση, ψυχικές διαταραχές, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές και ενοχλήσεις της διάθεσης, εφιάλτης
όχι συχνές: ψυχωσική διαταραχή

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές: κεφαλαλγία, τρόμος
συχνές: διαταραχές του νευρικού συστήματος, σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, περιφερικές νευροπάθειες, ζάλη, παραισθησίες και δυσαισθησίες, μειωμένη ικανότητα στη γραφή
όχι συχνές: εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κόμα, διαταραχές του λόγου και γλωσσικές διαταραχές, παράλυση και πάρεση, αμνησία
σπάνιες: υπέρτονία
πολύ σπάνιες: μυασθένεια
μη γνωστές: σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: οφθαλμικές διαταραχές, θαμπή όραση, φωτοφοβία
όχι συχνές: καταρράκτης
σπάνιες: τύφλωση
όχι γνωστή: οπτική νευροπάθεια

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

συχνές:	εμβοές
όχι συχνές:	υποακοΐα
σπάνιες:	νευροαισθητήριοις κώφωση
πολύ σπάνιες:	έκπτωση της ακουστικής οξύτητας

Καρδιακές διαταραχές

συχνές:	ισχαιμικές διαταραχές της στεφανιαίας αρτηρίας, ταχυκαρδία
όχι συχνές:	καρδιακές ανεπάρκειες, κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, καρδιομυοπάθειες, κοιλιακή υπερτροφία, αίσθημα παλμών,
σπάνιες:	περικαρδιακή συλλογή
πολύ σπάνιες:	κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές:	υπέρταση
συχνές:	θρομβοεμβολικά και ισχαιμικά συμβάματα, αγγειακές υποτασικές διαταραχές, αιμορραγία, περιφερικές αγγειακές διαταραχές,
όχι συχνές:	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άκρου, καταπληξία, έμφραγμα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

συχνές:	διαταραχές του πνευμονικού παρεγχύματος, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, βήχας, φαρυγγίτιδα, ρινική συμφόρηση και φλεγμονές
όχι συχνές:	αναπνευστικές ανεπάρκειες, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα
σπάνιες:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

πολύ συχνές:	διάρροια, ναυτία
συχνές:	σημεία και συμπτώματα του γαστρεντερικού, έμετος, γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, γαστρεντερικές αιμορραγίες, γαστρεντερική εξέλκωση και διάτρηση, ασκίτης, στοματίτιδα και εξέλκωση, δυσκοιλιότητα, δυσπεπτικά σημεία και συμπτώματα, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, χαλαρά κόπρανα
όχι συχνές:	οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, παραλυτικός ειλεός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μειωμένη γαστρική κένωση
σπάνιες:	ψευδοκύστη του παγκρέατος, ατελής ειλεός

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές:	διαταραχές χοληδόχου πόρου, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα, χολόσταση και ίκτερος
σπάνιες:	φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας
πολύ σπάνιες:	ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

συχνές:	εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
όχι συχνές:	δερματίτιδα, φωτοευαισθησία
σπάνιες:	τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell)
πολύ σπάνιες:	σύνδρομο Stevens-Johnson

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

συχνές:	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, άλγος στα άκρα
όχι συχνές:	αρθροπάθειες
σπάνιες:	μειωμένη κινητικότητα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

πολύ συχνές:	νεφρική δυσλειτουργία
--------------	-----------------------

συχνές:	νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τοξική νεφροπάθεια, νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, oligουρία, συμπτώματα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας
όχι συχνές:	ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, ανουρία
πολύ σπάνιες:	νεφροπάθεια, αιμορραγική κυστίτιδα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

όχι συχνές:	δυσμηνόρροια και αιμορραγία της μήτρας
-------------	--

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

συχνές:	πυρετικές διαταραχές, άλγος και δυσφορία, ασθενικές καταστάσεις, οίδημα, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας σώματος
όχι συχνές:	γριπώδης συνδρομή, αίσθηση εκνευρισμού, αίσθηση μη φυσιολογική, πολυοργανική ανεπάρκεια, αίσθημα πίεσης στο θώρακα, δυσανεξία στη θερμοκρασία
σπάνιες:	πτώση, έλκος, αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, δίψα
πολύ σπάνιες:	αυξημένος λιπώδης ιστός

Παρακλινικές εξετάσεις

πολύ συχνές:	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
συχνές:	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένο σωματικό βάρος
όχι συχνές:	αυξημένη αμυλάση αίματος, μη φυσιολογικό ΗΚΓ, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και σφυγμός, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος
πολύ σπάνιες:	μη φυσιολογικό ηχωκαρδιογράφημα, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

συχνές:	δυσλειτουργία πρωτογενούς μοσχεύματος
---------	---------------------------------------

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πόνος στα άκρα έχει περιγραφεί σε αρκετές δημοσιευμένες αναφορές περιπτώσεων ως μέρος της δράσης του αναστολέα της καλσινευρίνης που επάγει το σύνδρομο πόνου (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)). Αυτό τυπικά εμφανίζεται ως ένας αμφίπλευρος και συμμετρικός, σοβαρός, ανερχόμενος πόνος στα κάτω άκρα και μπορεί να σχετίζεται με πολύ υψηλά θεραπευτικά επίπεδα tacrolimus. Το σύνδρομο μπορεί να ανταποκριθεί στη μείωση της δόσης tacrolimus. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ήταν απαραίτητη η εναλλακτική ανοσοκαταστολή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία αναφορικά με την υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας με την tacrolimus: τα συμπτώματα περιλάμβαναν τρόμο, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργο και αυξήσεις στα επίπεδα συγκέντρωσης του αζώτου ουρίας αίματος, συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού και επιπέδων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για τη θεραπεία με tacrolimus. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να ακολουθηθεί συμπτωματική θεραπεία.

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της, τη μικρή της διαλυτότητα στο νερό και την εκτεταμένη σύνδεση με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι η tacrolimus δεν

απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε μεμονωμένους ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα στο αίμα, η αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η πλύση στομάχου και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να βοηθήσει εάν χρησιμοποιηθεί σύντομα μετά την πρόσληψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς της καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD02

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μοριακό επίπεδο, οι δράσεις της tacrolimus φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη (FKBP12) η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση της ουσίας. Το σύμπλεγμα FKBP12-tacrolimus συνδέεται ειδικά και ανταγωνιστικά στην καλσινευρίνη και την αναστέλλει οδηγώντας έτσι σε ασβεστιο-εξαρτώμενη αναστολή των μονοπατιών μεταγωγής σήματος στα T-κύτταρα και, εμποδίζοντας έτσι συνακόλουθα τη μεταγραφή μιας διακριτής ομάδας γονιδίων λεμφοκυτταροκινών.

Η tacrolimus είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας με αποδεδειγμένη δράση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* πειράματα.

Συγκεκριμένα, η tacrolimus αναστέλλει τη δημιουργία κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία κυρίως ευθύνονται για την απόρριψη μοσχεύματος. Η tacrolimus καταστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τον εξαρτώμενο από τα T-βοηθητικά κύτταρα πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων καθώς επίσης και τον σχηματισμό λεμφοκινών (όπως ιντερλευκινών-2, -3 και γ-ιντερφερόνης) και την έκφραση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της tacrolimus δυο φορές ημερησίως, χορηγούμενης σε άλλη πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Σε προοπτικές μελέτες η από του στόματος χορήγηση της tacrolimus (χορηγούμενη ως καψάκια Prograf) ερευνήθηκε ως κύριο ανοσοκατασταλτικό σε περίπου 175 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, 475 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος και 630 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση εντέρου. Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας της από του στόματος tacrolimus, σε αυτές τις δημοσιευμένες μελέτες εμφανίστηκε παρόμοιο με όσα αναφέρθηκαν στις μεγάλες μελέτες, όπου η tacrolimus χρησιμοποιήθηκε ως κύρια θεραπεία σε μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού και καρδιάς. Τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα για κάθε ένδειξη αναφέρονται περιληπτικά παρακάτω.

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η ενδιάμεση ανάλυση μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης, αναφέρθηκε στις περιπτώσεις 110 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην tacrolimus ή στην κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,01 έως 0,03 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,05 έως 0,3 mg/kg/ημέρα. Εντός του πρώτου χρόνου μετά τη μεταμόσχευση αναφέρθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων οξείας απόρριψης για την tacrolimus – έναντι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (11,5% έναντι 22,6%) και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας απόρριψης, του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (2,86% έναντι 8,57%) . Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στον 1^ο-χρόνο ήταν 80,8% στην ομάδα της tacrolimus και 83% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε tacrolimus έναντι 67 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,025 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,15 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 10 έως 20 νανογραμμάρια/ml. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στον 1^ο-χρόνο ήταν 83% στην ομάδα της tacrolimus και 71% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στα 2-χρόνια ήταν 76% και 66%, αντίστοιχα. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης ανά 100 ημέρες ασθένειας ήταν αριθμητικά μικρότερα στην ομάδα της tacrolimus (0,85 επεισόδια)

από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1,09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχολίτιδα αναπτύχθηκε σε 21,7% των ασθενών της ομάδας της tacrolimus σε σύγκριση με το 38,0% των ασθενών της ομάδας της κυκλοσπορίνης ($p = 0,025$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε αγωγή με κυκλοσπορίνη ($n = 13$) χρειάστηκε να μεταβούν στην tacrolimus από ασθενείς σε αγωγή με tacrolimus που χρειάστηκε να μεταβούν σε αγωγή με κυκλοσπορίνη ($n = 2$) ($p = 0,02$).

Σε μία επιπλέον μελέτη 2 κέντρων, 26 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της tacrolimus έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,05 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,1 έως 0,3 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 12 έως 15 νανογραμμάρια /ml. Το ποσοστό επιβίωσης στον 1^ο χρόνο ήταν 73,1% στην ομάδα της tacrolimus έναντι 79,2% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η απουσία οξείας απόρριψης ήταν υψηλότερη στην ομάδα της tacrolimus στους 6 μήνες (57,7% έναντι 45,8%) και στον 1 χρόνο μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα (50% έναντι 33,3%).

Οι 3 μελέτες έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης ήταν αριθμητικά μικρότερη με την tacrolimus και στις 3 μελέτες ενώ μία από τις μελέτες ανέφερε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής βρογχολίτιδας με την tacrolimus.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μια πολυκεντρική μελέτη περιέλαβε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην tacrolimus ($n = 103$) ή στην κυκλοσπορίνη ($n = 102$). Η αρχική από του στόματος δόση tacrolimus κατά το πρωτόκολλο ήταν 0,2 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 8 έως 15 νανογραμμάρια /ml μέχρι την Ημέρα 5 και 5 έως 10 νανογραμμάρια /ml μετά το Μήνα 6. Η επιβίωση του παγκρέατος στον 1 χρόνο ήταν σημαντικά ανώτερη με την tacrolimus: 91,3% έναντι 74,5% με την κυκλοσπορίνη ($p < 0,0005$), ενώ η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Συνολικά, 34 ασθενείς άλλαξαν θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus, ενώ μόνο 6 ασθενείς της ομάδας της tacrolimus χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία.

Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση από του στόματος tacrolimus ως κύριας θεραπείας μετά από μεταμόσχευση εντέρου έδειξε ότι το αναλογιστικό ποσοστό επιβίωσης 155 ασθενών (65 με μεταμόσχευση εντέρου μόνο, 75 με μεταμόσχευση ήπατος και εντέρου, και 25 με πολυσπλαχνική μεταμόσχευση) που έλαβαν tacrolimus και πρεδνιζόνη ήταν 75% στον 1 χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια, η αρχική δόση tacrolimus από του στόματος ήταν 0,3 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα συνεχώς βελτιώνονταν με την αυξανόμενη εμπειρία στη διάρκεια των 11 χρόνων. Μια ποικιλία καινοτομιών, όπως οι τεχνικές για την έγκαιρη ανίχνευση λοιμώξεων από τον ιό Epstein-Barr (EBV) και από τον CMV, ο εμπλουτισμός μυελού των οστών, η συμπληρωματική χρήση του ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-2 δακλιζουμάμπης, οι μικρότερες αρχικές δόσεις tacrolimus με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 15 νανογραμμάρια /ml, και πλέον πρόσφατα, η ακτινοβολία των αλλομοσχευμάτων, θεωρήθηκαν ότι έχουν συνεισφέρει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων στην ένδειξη αυτή με την πάροδο του χρόνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο έχει δείχθει ότι, η tacrolimus μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διαθέσιμη tacrolimus γενικά απορροφάται ταχέως.

Τα κοκκία Modigraf είναι ένα σκεύασμα tacrolimus άμεσης αποδέσμευσης για χορήγηση δύο φορές ημερησίως. Ύστερα από την του στόματος χορήγηση κοκκίων Modigraf οι μέγιστες συγκεντρώσεις tacrolimus στο αίμα (C_{max}) επιτυγχάνονται κατά μέσο όρο εντός 2 έως 2,5 ωρών.

Η απορρόφηση της tacrolimus ποικίλλει. Αποτελέσματα μίας μελέτης βιοϊσοδυναμίας εφάπαξ δόσης με ενήλικες υγιείς εθελοντές έδειξε ότι τα κοκκία Modigraf ήταν περίπου 20% πιο βιοδιαθέσιμα σε σύγκριση με τα καψάκια Prograf. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος tacrolimus (η οποία έχει ερευνηθεί με το σκεύασμα καψακίων Prograf) κυμαίνεται από 20 – 25% (ατομική διακύμανση σε

ενήλικες ασθενείς 6 – 43%, σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού 3 – 77%). Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος tacrolimus ήταν μειωμένη όταν χορηγήθηκε μετά από γεύμα. Η ροή της χολής δεν επηρεάζει την απορρόφηση της tacrolimus και, επομένως, η θεραπεία με κοκκία Modigraf μπορεί να αρχίσει από του στόματος.

Σε μερικούς ασθενείς, η tacrolimus εμφανίζεται να απορροφάται συνεχώς για παρατεταμένη περίοδο αποδίδοντας ένα σχετικά επίπεδο προφίλ απορρόφησης.

Ο ρυθμός και η έκταση απορρόφησης της tacrolimus είναι μέγιστα υπό συνθήκες νηστείας. Η παρουσία τροφής μειώνει και το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της tacrolimus, γεγονός που είναι πιο εμφανές ύστερα από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η επίδραση ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες είναι λιγότερο εμφανής.

Σε σταθεροποιημένους ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, η βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος tacrolimus ήταν μειωμένη όταν χορηγήθηκε ύστερα από γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά (34% των θερμίδων). Ήταν προφανής μία μείωση της AUC (27%) και της C_{max} (50%) και μία αύξηση στην t_{max} (173%) στο ολικό αίμα.

Σε μία μελέτη σε σταθεροποιημένους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, στους οποίους χορηγήθηκε tacrolimus αμέσως μετά από ένα συμβατικό ελαφρό πρόγευμα, η επίδραση στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ήταν λιγότερο εμφανής. Ήταν προφανείς οι μειώσεις της AUC (2 έως 12%) και της C_{max} (15 έως 38%) και μία αύξηση στην t_{max} (38 έως 80%) στο ολικό αίμα.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της AUC και των κατωτέρων επιπέδων συγκέντρωσης του Modigraf στο ολικό αίμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των κατωτέρων επιπέδων συγκέντρωσης στο ολικό αίμα παρέχει ως εκ τούτου μια καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

Κατανομή

Στον άνθρωπο, η κατανομή της tacrolimus μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να περιγραφεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η tacrolimus συνδέεται ισχυρά με τα ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα λόγο κατανομής των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα κατά προσέγγιση 20:1. Στο πλάσμα, η tacrolimus συνδέεται σε πολύ μεγάλο βαθμό (> 98,8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη ορού και την α -1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η tacrolimus κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι περίπου 1300 l (σε υγιή άτομα). Αντίστοιχα δεδομένα με βάση το ολικό αίμα έδωσαν κατά μέσο όρο 47.6 l.

Μεταβολισμός

Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4 (CYP3A4) και του κυτοχρώματος P450-3A5 (CYP3A5). Η tacrolimus μεταβολίζεται, επίσης, σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί μεταβολίτες. *In vitro*, μόνο ένας από αυτούς έχει επιβεβαιωθεί *in vitro* ότι έχει ανοσοκατασταλτική δράση παρόμοια με εκείνη της tacrolimus. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή δεν έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία ανευρίσκεται μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική δράση της tacrolimus.

Απέκκριση

Η tacrolimus είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση. Σε υγιή άτομα, η μέση κάθαρση από το σώμα όπως εκτιμήθηκε από τις συγκεντρώσεις σε ολικό αίμα, ήταν 2,25 l/h. Σε ενήλικες λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων παρατηρήθηκαν τιμές 4,1 l/h, 6,7 l/h και 3,9 l/h αντίστοιχα. Παράγοντες όπως χαμηλός αιματοκρίτης και επίπεδα της πρωτεϊνών που επιφέρουν την αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της tacrolimus ή αυξημένος μεταβολισμός επαγόμενος από κορτικοστεροειδή θεωρούνται υπεύθυνοι για τους υψηλότερους ρυθμούς κάθαρσης που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της tacrolimus είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα, ο μέσος χρόνος ημιζωής στο ολικό αίμα ήταν περίπου 43 ώρες. Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, κατά μέσο όρο ήταν 11,7 ώρες και 12,4 ώρες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 15,6 ώρες σε

ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αυξημένοι ρυθμοί κάθαρσης συμβάλλουν στο βραχύτερο χρόνο ημιζωής που παρατηρείται σε λήπτες μοσχευμάτων.

Μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C tacrolimus, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Περίπου 2% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα. Λιγότερο από 1% αμετάβλητης tacrolimus ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αποδεικνύοντας έτσι ότι η tacrolimus μεταβολίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά πριν την αποβολή: η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω της χολής.

Παιδιατρικά δεδομένα

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος η μέση βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος tacrolimus (η οποία ερευνήθηκε με τη μορφή κοκκίων Modigraf) είναι $26\% \pm 23\%$ (ατομική διακύμανση σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος 4 – 80%).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος Modigraf σε άλλες ενδείξεις.

Ύστερα από του στόματος χορήγηση (0,30 mg/kg/ημέρα) σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της tacrolimus επιτεύχθηκαν, στην πλειονότητα των ασθενών, εντός 3 ημερών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού, έχουν παρατηρηθεί τιμές συνολικής κάθαρσης σώματος $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg και $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε υψηλή μεταβλητότητα της συνολικής κάθαρσης σώματος και της ημιζωής ανάλογα με την ηλικία σε περιορισμένες παιδιατρικές κλινικές έρευνες, ιδιαίτερα στην πρώιμη παιδική ηλικία.

Η ημιζωή σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση είναι κατά μέσο όρο περίπου 12 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι νεφροί και το πάγκρεας ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και βαβουίνους. Σε αρουραίους, η tacrolimus προκάλεσε τοξικές επιδράσεις στο νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες καρδιοτοξικές δράσεις σε κουνέλια μετά από ενδοφλέβια χορήγηση tacrolimus.

Όταν η tacrolimus χορηγείται ενδοφλεβίως ως ένεση ταχείας έγχυσης/δόσης εφόδου (bolus) σε δόση 0,1 έως 1,0 mg/kg, έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc σε ορισμένα είδη ζώων. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα που επιτεύχθηκαν με αυτές τις δόσεις ήταν πάνω από 150 νανογραμμάρια /mL, οι οποίες είναι περισσότερο από 6 φορές υψηλότερες από τις μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν με το Modigraf σε κλινική μεταμόσχευση.

Εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Σε αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλυκών συμπεριλαμβανομένης της γέννησης επηρεάστηκε αρνητικά σε τοξικές δόσεις και οι απόγονοι εμφάνισαν μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, μειωμένη της βιωσιμότητα και ανάπτυξη. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση της tacrolimus στη γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη (E464)

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)

6.2 Ασυμβατότητες

Η tacrolimus δεν είναι συμβατή με το PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο). Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία και τη χορήγηση του εναιωρήματος, π.χ. ποτήρια, φλιτζάνια ή σωλήνες δεν πρέπει να περιέχουν PVC.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την προετοιμασία, το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελλίσκοι που αποτελούνται από επιστρώματα πολυαιθυλενίου τereφθαλικού (PET), αλουμινίου (Al) και πολυαιθυλενίου (PE), που περιέχουν κοκκία.

Μέγεθος συσκευασίας: χάρτινο κουτί που περιέχει 50 φακελλίσκους.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Με βάση τις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις της tacrolimus, η εισπνοή ή η άμεση επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους μέσω των ενεσίμωνσκευασμάτων, η κόνις ή τα κοκκία που περιέχονται σε προϊόντα της tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγονται κατά την προετοιμασία. Εάν πραγματοποιηθεί αυτή η επαφή, πλύνετε το δέρμα και ξεπλύνετε το προσβεβλημένο μάτι ή μάτια.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Modigraf 0.2 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
EU/1/09/523/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαΐου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Φεβρουαρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Modigraf 0,2 mg κοκκία για πόσιμο ελαιώρημα
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 0,2 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

50 φακελλίσκοι που περιέχουν κοκκία για πόσιμο ελαιώρημα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Διασπείρετε τα κοκκία σε νερό.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

Μετά την προετοιμασία, το ελαιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/523/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Modigraf 0,2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΥΛΛΟ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Modigraf 0,2 mg κοκκία για πόσιμο ελαιώρημα
Tacrolimus
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Astellas Pharma Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Modigraf 1 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

50 φακελλίσκοι που περιέχουν κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Διασπείρετε τα κοκκία σε νερό.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

Μετά την προετοιμασία, το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/523/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Modigraf 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΥΛΛΟ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Modigraf 1 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
tacrolimus
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Astellas Pharma Europe B.V.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Modigraf 0,2 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

Modigraf 1 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

Tacrolimus

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους βλάψει, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Modigraf και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Modigraf
3. Πώς να πάρετε το Modigraf
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Modigraf
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Modigraf και ποια είναι η χρήση του

Το Modigraf περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus. Είναι ένα ανοσοκατασταλτικό. Μετά τη μεταμόσχευση οργάνου (π.χ. ήπαρ, νεφρός, καρδιά), το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας θα προσπαθήσει να απορρίψει το νέο όργανο. Το Modigraf χρησιμοποιείται για να ελέγξει αυτή την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, διευκολύνοντας έτσι τον οργανισμό σας να δεχθεί το μεταμοσχευθέν όργανο.

Ενδέχεται επίσης να λάβετε το Modigraf για ευρισκόμενη ήδη σε εξέλιξη απόρριψη του μεταμοσχευθέντος ήπατος, νεφρού, καρδιάς ή άλλου οργάνου ή εάν η προηγούμενη αγωγή που παίρνατε δεν μπόρεσε να ελέγξει αυτήν την ανοσολογική απάντηση μετά τη μεταμόσχευση.

Το Modigraf χορηγείται σε ενήλικες και παιδιά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Modigraf

Μην πάρετε το Modigraf

- σε περίπτωση αλλεργίας στην tacrolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο σιρόλιμους (μια άλλη ουσία που χρησιμοποιείται για να αποτρέψει την απόρριψη του μεταμοσχευθέντος οργάνου) ή σε οποιοδήποτε μακρολιδικό αντιβιοτικό (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ισοσαμυκίνη).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Modigraf

- εάν έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε διάρροια για περισσότερο από μία ημέρα.
- εάν αισθάνεστε έντονο κοιλιακό άλγος που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο.

- εάν έχετε μια μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT».
- εάν έχετε ή είχατε βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία, γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια/θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε πυρετό, μώλωπες κάτω από το δέρμα (που μπορεί να εμφανίζονται ως κόκκινες κουκκίδες), ανεξήγητη κούραση, σύγχυση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, μειωμένη παραγωγή ούρων, απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4). Όταν η tacrolimus λαμβάνεται μαζί με σιρόλιμους ή εβερόλιμους, ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να αυξηθεί.

Αποφύγετε τη λήψη οποιωνδήποτε φαρμάκων φυτικής προέλευσης, π.χ. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ή οποιουδήποτε άλλου φυτικού προϊόντος, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και τη δόση του Modigraf που χρειάζεται να πάρετε. Εάν έχετε αμφιβολία, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φυτικό προϊόν ή φάρμακο φυτικής προέλευσης.

Ο γιατρός σας πιθανόν να προσαρμόσει τη δόση του Modigraf.

Πρέπει να είστε σε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας. Κατά διαστήματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να διεξάγει αιματολογικές, ουρολογικές, καρδιακές, οφθαλμολογικές εξετάσεις, ώστε να ορίσει την κατάλληλη δόση του Modigraf.

Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στον ήλιο και την UV (υπεριώδη) ακτινοβολία για όσο διάστημα παίρνετε Modigraf. Ο λόγος είναι ότι τα ανοσοκατασταλτικά αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Σε περίπτωση έκθεσης στον ήλιο φορέστε κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιείστε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Προφύλαξη κατά τον χειρισμό:

Η άμεση επαφή με οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας όπως το δέρμα ή τα μάτια σας ή η εισπνοή ενέσιμων διαλυμάτων, κόνεων ή κοκκίων που περιέχονται σε προϊόντα της tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την προετοιμασία. Εάν πραγματοποιηθεί αυτή η επαφή, πλύνετε το δέρμα και τα μάτια.

Άλλα φάρμακα και Modigraf

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν συνιστάται η λήψη Modigraf μαζί με κυκλοσπορίνη (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων).

Εάν χρειαστεί να επισκεφθείτε έναν γιατρό εκτός από τον ειδικό γιατρό στις μεταμοσχεύσεις, ενημερώστε το γιατρό ότι λαμβάνετε tacrolimus. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να συμβουλευτεί τον ειδικό γιατρό στις μεταμοσχεύσεις που σας παρακολουθεί εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε ένα άλλο φάρμακο που θα μπορούσε να αυξήσει ή να μειώσει το επίπεδο της tacrolimus στο αίμα σας.

Τα επίπεδα συγκέντρωσης του Modigraf στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από άλλα φάρμακα που παίρνετε και τα επίπεδα συγκέντρωσης άλλων φαρμάκων στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από τη λήψη του Modigraf και γι' αυτό μπορεί να απαιτηθεί διακοπή, αύξηση ή μείωση της δόσης του Modigraf.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυξήσεις στα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα ενόσω λαμβάνουν άλλα φάρμακα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως προβλήματα με τους νεφρούς, προβλήματα με το νευρικό σύστημα και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4).

Μπορεί να παρουσιαστεί μια επίδραση στα επίπεδα του Modigraf πολύ σύντομα μετά τη έναρξη της χρήσης κάποιου άλλου φαρμάκου, συνεπώς μπορεί να χρειαστεί συχνή, τακτική παρακολούθηση του επιπέδου του Modigraf στο αίμα σας εντός των πρώτων λίγων ημερών από την έναρξη κάποιου άλλου

φαρμάκου και τακτικά για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία με τα άλλα φάρμακα. Ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να προκαλέσουν μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου. Συγκεκριμένα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα φάρμακα, όπως:

- αντιμυκητιασικά φάρμακα και αντιβιοτικά, ιδιαίτερα τα καλούμενα μακρολιδικά αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων π.χ. κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ισαβουκοναζόλη, μικοναζόλη, κασποφουνγκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ισαμυκίνη, αζιθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ισονιαζίδη και φλουκλοξακιλλίνη
- λετερμοβίρη, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη νόσων που προκαλούνται από CMV (ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός)
- αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη) το ενισχυτικό φάρμακο κομπισιστάτη και τα δισκία συνδυασμού ή μη νουκλεοσιδικού αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV (εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον HIV
- αναστολείς της HCV πρωτεάσης (τελαπρεβίρη, μποσεπρεβίρη, ο συνδυασμός ομπιτασβίρης/παριταπρεβίρης/ριτοναβίρη με ή χωρίς ντασαμπουβίρη, ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
- νιλοτινίβη και ιματινίβη, ιδεαλισίμπη, σεριτινίμπη, κριζοτινίβη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη ή μιτοτάνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων)
- μυκοφαινολικό οξύ, που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος για πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος
- φάρμακα για τη θεραπεία του έλκους στομάχου και της παλινδρόμησης οξέων (π.χ. ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη ή σιμετιδίνη)
- αντιεμετικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου (π.χ. μετοκλοπραμίδη)
- σισαπρίδη ή το αντιόξινο υδροξείδιο του μαγνησίου-αλουμινίου, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου στομάχου
- το αντισυλληπτικό χάπι, άλλες ορμονικές θεραπείες με αιθυνυλοιστραδιόλη ή ορμονικές θεραπείες με δαναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιακών προβλημάτων (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη)
- αντιαρρυθμικά φάρμακα (αμιωδαρόνη) που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αρρυθμίας (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός)
- φάρμακα γνωστά ως «στατίνες», που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- μεταμιζόλη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου και του πυρετού
- τα κορτικοστεροειδή πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη, που ανήκουν στην κατηγορία των κορτικοστεροειδών, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονών ή καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. στην απόρριψη μοσχεύματος)
- νεφαζοδόνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή εκχυλίσματα από *Schisandra sphenanthera*
- κανναβιδιόλη (στις χρήσεις περιλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων).

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε θεραπεία για ηπατίτιδα C. Η φαρμακευτική θεραπεία για την ηπατίτιδα C μπορεί να αλλάξει την ηπατική λειτουργία και να επηρεάσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα. Τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να μειωθούν ή να αυξηθούν, ανάλογα με τα φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί για την ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί στενά τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα και να κάνει τις απαραίτητες προσαρμογές στη δόση του Modigraf μετά την έναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα C.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή χρειαστεί να πάρετε ιβουπροφαίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πυρετού, φλεγμονής και πόνου), αντιβιοτικά (κοτριμοξαζόλη, βανκομυκίνη ή αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης όπως γενταμυκίνη), αμφοτερικίνη Β (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων) ή αντικά (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων π.χ. ακυκλοβίρη, γκανσικλοβίρη, σιδοφοβίρη, φוסκαρνέτη). Αυτά μπορεί να επιδεινώσουν προβλήματα των νεφρών ή του νευρικού συστήματος όταν λαμβάνονται μαζί με το Modigraf.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε σιρόλιμους ή εβερόλιμους. Όταν η tacrolimus λαμβάνεται μαζί με σιρόλιμους ή εβερόλιμους, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4).

Ο γιατρός σας πρέπει, επίσης, να ξέρει εάν παίρνετε συμπληρώματα καλίου ή ορισμένα διουρητικά που χρησιμοποιούνται για την καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση και για νεφρική νόσο (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετερένη ή σπειρονολακτόνη), ή τα αντιβιοτικά τριμεθοπρίμη ή κοτριμοξαζόλη που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, π.χ. ιβουπροφαίνη) που χρησιμοποιούνται για τον πυρετό, φλεγμονή και πόνο, αντιπηκτικά (αραιωτικά του αίματος), ή από του στόματος φάρμακα για τον διαβήτη, ενόσω παίρνετε Modigraf.

Εάν πρέπει να κάνετε κάποιον εμβολιασμό, παρακαλείσθε να ενημερώσετε προηγουμένως τον γιατρό σας.

Το Modigraf με τροφή και ποτό

Γενικά θα πρέπει να λαμβάνετε το Modigraf με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 με 3 ώρες μετά το γεύμα. Το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγονται ενώ λαμβάνετε το Modigraf, καθώς μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα του στο αίμα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν πάρετε Modigraf κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να περάσει στο μωρό σας μέσω του πλακούντα. Μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει την υγεία του μωρού ή να επηρεάσει δυσμενώς την πορεία της εγκυμοσύνης.

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Modigraf περνά στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, δεν πρέπει να θηλάζετε ενόσω χρησιμοποιείτε το Modigraf.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε ζάλη ή νυστάζετε, ή έχετε πρόβλημα να βλέπετε καθαρά μετά από τη λήψη Modigraf. Οι επιδράσεις αυτές είναι πιο συχνές όταν πίνετε επίσης οινόπνευμα.

Το Modigraf περιέχει λακτόζη και νάτριο

Το Modigraf περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελλίσκο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Modigraf

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Modigraf πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρούς εκπαιδευμένους στη θεραπεία ασθενών με μεταμόσχευση και με εμπειρία στη χρήση φαρμάκων που ελέγχουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού (ανοσοκατασταλτικά).

Βεβαιωθείτε ότι σας δίνεται το ίδιο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει tacrolimus κάθε φορά που λαμβάνετε το φάρμακο που σας έχει συνταγογραφηθεί, εκτός και αν ο ειδικός στις μεταμοσχεύσεις

γιατρός σας έχει συμφωνήσει να αλλάξετε σε ένα διαφορετικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει tacrolimus.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως. Αν η φυσική εμφάνιση του φαρμάκου έχει αλλάξει από τα κανονικά λευκά κοκκία, ή οι οδηγίες του δοσολογικού σχήματος έχουν αλλάξει, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

Η αρχική δόση για την πρόληψη της απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου θα καθοριστεί από το γιατρό σας υπολογιζόμενη σύμφωνα με το βάρος του σώματός σας. Οι αρχικές δόσεις αμέσως μετά τη μεταμόσχευση γενικά κυμαίνονται από 0,075 – 0,30 mg ανά κιλό βάρους σώματος ανά ημέρα ανάλογα με το μεταμοσχευθέν όργανο. Αυτές οι ίδιες δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και κατά την αντιμετώπιση της απόρριψης μοσχεύματος.

Η δόση σας εξαρτάται από τη γενική κατάστασή σας και από το ποια άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα παίρνετε.

Παιδιά και έφηβοι

Τα παιδιά και οι έφηβοι θα λάβουν δόσεις υπολογισμένες με τον ίδιο τρόπο όπως αυτές των ενηλίκων. Γενικά τα παιδιά χρειάζονται υψηλότερες δόσεις ανά kg σωματικού βάρους για την επίτευξη των ίδιων αποτελεσματικών επιπέδων στο αίμα με αυτών των ενηλίκων.

Μετά την έναρξη της θεραπείας σας με Modigraf θα πρέπει να πραγματοποιούνται συχνές εξετάσεις αίματος από τον γιατρό σας, για τον καθορισμό της σωστής δόσης και να προσαρμόσει τη δόση ανά διαστήματα. Μόλις η κατάσταση σας σταθεροποιηθεί, ο γιατρός θα μειώσει συνήθως τη δόση του Modigraf που πρέπει να παίρνετε. Ο γιατρός θα σας πει πόσους ακριβώς φακελίσκους να παίρνετε.

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Modigraf καθημερινά για όσο διάστημα χρειάζεστε ανοσοκαταστολή για την αποφυγή απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Θα πρέπει να διατηρείτε τακτική συχνή επαφή με τον γιατρό σας.

Το Modigraf λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως, συνήθως το πρωί και το βράδυ. Να πάρετε το Modigraf με άδειο στομάχι ή 2 έως 3 ώρες μετά το γεύμα. Περιμένετε τουλάχιστον 1 ώρα μέχρι το επόμενο γεύμα.

Πως να ετοιμάσετε τους φακελίσκους Modigraf για χρήση

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει σχετικά με τον αριθμό των φακελίσκων που θα χρειαστεί να ανοίξετε και τον όγκο του νερού που απαιτείται για την δημιουργία του εναιωρήματος. Για την ακριβή μέτρηση του όγκου του νερού μπορείτε να χρησιμοποιήσετε μια σύριγγα ή έναν βαθμονομημένο κύλινδρο.

Βάλτε τον συνταγογραφούμενο όγκο νερού (σε θερμοκρασία δωματίου) σε ένα ποτήρι ή φλιτζάνι, μέχρι μια μέγιστη ποσότητα 50 ml. Τοποθετήστε το φλιτζάνι με το νερό σε μια σταθερή επιφάνεια. Μη χρησιμοποιείτε φλιτζάνια ή κουτάλια από PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο) για να λάβετε το Modigraf γιατί η δραστική ουσία του Modigraf μπορεί να κολλήσει στο PVC. Ανοίξτε το φακελίσκο στο σημείο εκείνο που δεικνύεται με ένα βέλος. Κρατείστε τον ανοιγμένο φακελίσκο μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη πάνω από το φλιτζάνι με την ανοικτή μεριά του φακελίσκου προς τα κάτω. Χτυπήστε με ήπιο τρόπο το κλειστό μέρος του φακελίσκου και βάλτε τα περιεχόμενα κάθε φακελίσκου μέσα στο ποτήρι ή φλιτζάνι που περιέχει το νερό. Μη χρησιμοποιείτε άλλα σκεύη ή άλλα υγρά για να αδειάσετε το φακελίσκο. Εάν ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες, θα λάβετε τη σωστή ποσότητα κοκκίων από τον φακελίσκο. Είναι φυσικό κάποια κοκκία να παραμείνουν στον φακελίσκο. Ο φακελίσκος έχει σχεδιαστεί με αυτόν τον τρόπο.

Αναδεύστε ή περιδινήστε ήπια, μέχρι τα κοκκία να διαλυθούν πλήρως. Το εναιώρημα μπορεί να ληφθεί με μια σύριγγα ή να καταποθεί απευθείας από τον ασθενή. Το υγρό έχει μια γλυκιά γεύση. Ξεπλύνετε το ποτήρι ή φλιτζάνι μια φορά με την ίδια ποσότητα νερού και πιείτε το και αυτό. Το υγρό πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μόλις προετοιμαστεί.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Modigraf από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος πάρει μεγαλύτερη δόση Modigraf, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου σε εσάς νοσοκομείου αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Modigraf

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις μεμονωμένες δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Modigraf περιμένετε μέχρι να έρθει η ώρα της επόμενης δόσης και μετά συνεχίστε όπως πριν.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Modigraf

Η διακοπή της θεραπείας με Modigraf μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Μην σταματήσετε τη θεραπεία εκτός εάν ο γιατρός σας, σας πει να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Modigraf μειώνει το μηχανισμό ανοσίας του σώματος σας(ανοσοποιητικό σύστημα) ο οποίος δε θα είναι πλέον το ίδιο αποτελεσματικός στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Επομένως, είναι πιθανό να είστε πιο επιρρεπής σε λοιμώξεις, για όσο διάστημα λαμβάνετε το Modigraf.

Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές ή θανατηφόρες και μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς, μύκητες, παράσιτα ή άλλες λοιμώξεις.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης, όπως:

- Πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, αίσθημα αδυναμίας ή γενικά αδιαθεσία
- Απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια πολύ σπάνια, σοβαρή λοίμωξη του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML)

Ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων (μια πολύ σοβαρή αλλεργική αντίδραση που σχετίζεται με λιποθυμία και δυσκολία στην αναπνοή η οποία χρήζει άμεσης ιατρικής φροντίδας). Έχουν αναφερθεί καλοήθειες και κακοήθειες όγκοι μετά από θεραπεία με Modigraf.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε ή υποψιάζεστε ότι μπορεί να έχετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα: έντονο κοιλιακό άλγος που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο.
- Ανεπαρκής λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.
- Θόλωση της όρασης.

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία) συμπεριλαμβανομένου του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, μια κατάσταση με τα ακόλουθα συμπτώματα: χαμηλή ή μη παραγωγή ούρων (οξεία νεφρική ανεπάρκεια), υπερβολική κούραση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) και μη φυσιολογικές εκχυμώσεις (μελανιές) ή αιμορραγία και συμπτώματα λοίμωξης.

Σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα: μια κατάσταση που περιλαμβάνει βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία και χαρακτηρίζεται από πυρετό και εκχυμώσεις (μελανιές) κάτω από το δέρμα,

οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη υπερβολική κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτηρος), με συμπτώματα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (χαμηλή ή καθόλου παραγωγή ούρων), απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις.

- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση: διάβρωση και φλύκταινες του δέρματος ή των βλεννογόνων, ερυθρό οίδηματώδες δέρμα που μπορεί να αποκολληθεί σε μεγάλα τμήματα του σώματος.
- Τύφλωση.

Πολύ σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Σύνδρομο Stevens-Johnson: ανεξήγητος διάχυτος πόνος στο δέρμα, οίδημα στο πρόσωπο, σοβαρή νόσος με φουσκάλες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα, κνίδωση, οίδημα της γλώσσας, ερυθρό ή πορφυρό δερματικό εξάνθημα που εξαπλώνεται, απολέπιση του δέρματος.
- Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsades de pointes*): αλλαγή στην καρδιακή συχνότητα που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από συμπτώματα, όπως πόνος στο στήθος (στηθάγχη), λιποθυμία, ίλιγγο ή ναυτία, αίσθημα παλμών (αισθητός καρδιακός παλμός) και δυσκολία στην αναπνοή.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες — μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές): παρατεταμένη διάρροια, πυρετός και πονόλαιμος.
- Έχουν αναφερθεί καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι μετά τη θεραπεία ως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (πολύ σημαντική μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων), αιμολυτικής αναιμίας (μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος λόγω μη φυσιολογικής διάσπασης που συνοδεύεται από κούραση) και εμπύρετη ουδετεροπενία (μείωση του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τη λοίμωξη, συνοδευόμενη από πυρετό). Δεν είναι γνωστό ακριβώς πόσο συχνά εκδηλώνονται αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να μην εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα ή ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης, μπορεί να νιώσετε: κόπωση, απάθεια, μη φυσιολογική ωχρότητα του δέρματος (ωχρότητα), δύσπνοια, ζάλη, πονοκέφαλο, πόνο στο στήθος και ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια.
- Περιπτώσεις ακοκκιοκυττάρωσης [σημαντικά μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που συνοδεύεται από έλκη στο στόμα, πυρετό και λοίμωξη(λοιμώξεις)]. Μπορεί να μην εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα ή μπορεί να παρουσιάσετε αιφνίδιο πυρετό, ρίγη και πόνο στο λαιμό.
- Αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις με τα ακόλουθα συμπτώματα: αιφνίδιο κνησμόδες εξάνθημα (κνίδωση), οίδημα των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή του λαιμού (που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή) και μπορεί να αισθάνεστε ότι πρόκειται να λιποθυμήσετε.
- Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας (PRES): πονοκέφαλο, σύγχυση, αλλαγές στη διάθεση, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της όρασής σας. Αυτές θα μπορούσαν να είναι ενδείξεις μιας διαταραχής που είναι γνωστή ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, η οποία έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus.
- Οπτική νευροπάθεια (μη φυσιολογική λειτουργία του οπτικού νεύρου): προβλήματα με την όρασή σας, όπως θολή όραση, αλλαγές στην αντίληψη των χρωμάτων, δυσκολία να βλέπετε με λεπτομέρεια ή περιορισμός του οπτικού σας πεδίου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ενδέχεται επίσης να προκύψουν μετά τη λήψη του Modigraf και θα μπορούσαν να είναι σοβαρές:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- Αύξηση του σακχάρου στο αίμα, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση καλίου στο αίμα
- Δυσκολία στον ύπνο
- Τρόμος, πονοκέφαλος
- Αυξημένη πίεση αίματος
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

- Διάρροια, ναυτία
- Νεφρικά προβλήματα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς):

- Μείωση των αριθμών των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια), αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, μεταβολές στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος)
- Μείωση του μαγνησίου, του φωσφόρου, του καλίου, του ασβεστίου ή του νατρίου στο αίμα, υπερφόρτωση υγρών, αύξηση του ουρικού οξέος ή των λιπιδίων στο αίμα, μειωμένη όρεξη, αυξημένη οξύτητα του αίματος, άλλες μεταβολές στα άλατα του αίματος (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος)
- Συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αλλαγές στη διάθεση, εφιάλτης, ψευδαίσθηση, ψυχικές διαταραχές
- Επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές της συνείδησης, μυρμηκίαση και αιμοδία (μερικές φορές με πόνο) στα χέρια και στα πόδια, ζάλη, μειωμένη ικανότητα γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος
- Αυξημένη ευαισθησία στο φως, διαταραχές των οφθαλμών
- Εμβοή στα αυτιά
- Μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία της καρδιάς, ταχύτερος καρδιακός κτύπος
- Αιμορραγία, μερική ή ολική απόφραξη αιμοφόρων αγγείων, μειωμένη αρτηριακή πίεση
- Δύσπνοια, διαταραχές των αναπνευστικών ιστών του πνεύμονα, συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα, φλεγμονή του λαιμού, βήχας, συμπτώματα όπως εκείνα της γρίπης
- Φλεγμονές ή έλκη που προκαλούν κοιλιακό πόνο ή διάρροια, αιμορραγία στο στομάχι, φλεγμονές ή έλκη στο στόμα, συλλογή υγρού στην κοιλιά, έμετος, κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, φούσκωμα, χαλαρά κόπρανα, στομαχικά προβλήματα
- Διαταραχές του χοληφόρου πόρου, κιτρίνισμα του δέρματος λόγω ηπατικών προβλημάτων, βλάβη στους ιστούς του ήπατος και φλεγμονή του ήπατος
- Κνησμός, εξάνθημα, απώλεια μαλλιών, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
- Πόνος στις αρθρώσεις, στα άκρα, στην πλάτη και στα πόδια, μυϊκοί σπασμοί
- Ανεπαρκής λειτουργία των νεφρών, μειωμένη παραγωγή ούρων, μειωμένη ή επώδυνη ούρηση
- Γενική αδυναμία, πυρετός, συλλογή υγρού στον οργανισμό σας, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας, αύξηση του βάρους, διαταραχές της αίσθησης της θερμοκρασίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς):

- Αλλαγές στην πήξη του αίματος, μείωση του αριθμού όλων των τύπων κυττάρων του αίματος (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος)
- Αφυδάτωση
- Μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών ή σακχάρου στο αίμα, αυξημένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων στο αίμα
- Κώμα, αιμορραγία στον εγκέφαλο, εγκεφαλικό επεισόδιο, παράλυση, εγκεφαλική διαταραχή, ανωμαλίες του λόγου και της γλώσσας, προβλήματα μνήμης
- Θολερότητα του φακού του οφθαλμού
- Μειωμένη ακοή
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, παύση του καρδιακού παλμού, μειωμένη απόδοση της καρδιάς, διαταραχή του μυοκαρδίου, υπερτροφία μυοκαρδίου, εντονότερος καρδιακός κτύπος, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και σφυγμός
- Θρόμβος αίματος σε φλέβα των άκρων, καταπληξία (σοκ)
- Δυσκολίες στην αναπνοή, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα
- Απόφραξη του εντέρου, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αμυλάση στο αίμα, παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στο φάρυγγα, καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
- Φλεγμονή του δέρματος, αίσθημα καύσου στο φως του ήλιου
- Διαταραχές των αρθρώσεων
- Αδυναμία ούρησης, επώδυνη εμμηνορρυσία και μη φυσιολογική αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση

- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη και στο κρύο, αίσθημα πίεσης στο θώρακά σας, αίσθηση εκνευρισμού ή μη φυσιολογική αίσθηση, αύξηση του ενζύμου γαλακτική αφυδρογονάση στο αίμα σας, απώλεια βάρους

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς):

- Μικρές αιμορραγίες στο δέρμα λόγω θρόμβων στο αίματος
- Αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία
- Κώφωση
- Συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά
- Οξεία δύσπνοια
- Δημιουργία κύστης στο πάγκρεας
- Προβλήματα με τη ροή του αίματος στο ήπαρ
- Αυξημένη τριχοφυΐα
- Δίψα, πτώση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς):

- Μυϊκή αδυναμία
- Μη φυσιολογική καρδιακή τομογραφία
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Πόνος κατά την ούρηση με αίμα στα ούρα
- Αύξηση λιπώδους ιστού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Modigraf

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φακελίσκο μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μετά την προετοιμασία, το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Modigraf

- Η δραστική ουσία είναι η tacrolimus.
Κάθε φακελίσκος Modigraf 0.2 mg κοκκία περιέχει 0.2 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).
Κάθε φακελίσκος Modigraf 1 mg κοκκία περιέχει 1 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

- Τα άλλα συστατικά είναι: λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (E 464) και καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468).

Εμφάνιση του Modigraf και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Modigraf κοκκία για πόσιμο εναιώρημα είναι λευκά κοκκία που διατίθενται σε φακελλίσκους. Είναι διαθέσιμες συσκευασίες των 50 φακελλίσκων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Astellas Pharma Europe B.V.
Syliviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin
County Kerry, V93FC86
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Τέλ/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Τέλ/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 225451 111

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κόπος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>